

ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНОГО НЕКАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ОСНОВЕ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ СРЕДСТВ

В.А. ПАРФЕНОВ, д.м.н., профессор, **С.В. ВЕРБИЦКАЯ**

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Антитромбоцитарные (антиагрегантные) средства составляют основу вторичной профилактики некардиоэмболического ишемического инсульта (ИИ). Для профилактики повторного ИИ используются ацетилсалициловая кислота (АСК), дипиридамо́л замедленного высвобождения (ДЗВ) в комбинации с АСК, клопидогрел, в странах Азии — цилостазол. Клопидогрел и комбинация ДЗВ и АСК более значительно, чем АСК, снижают риск основных ишемических событий по данным сравнительных исследований, а также национального Датского регистра. По данным недавно закончившегося исследования SOCRATES нет преимущества тикагрелора перед АСК для вторичной профилактики ИИ. Обсуждается возможность применения комбинации клопидогрела и АСК у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или малый ИИ в первые 90 дней с момента заболевания. Анализируются проблемы использования антитромбоцитарных средств с целью вторичной профилактики ИИ в нашей стране. В целом использование оптимального антитромбоцитарного средства для вторичной профилактики ИИ позволяет снизить заболеваемость инсультом и смертность от него.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вторичная профилактика ишемического инсульта, антитромбоцитарная терапия, ацетилсалициловая кислота, дипиридамо́л замедленного высвобождения в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, клопидогрел, комбинация клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты, Коплавикс

ОСНОВЫ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Профилактика инсульта у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), — вторичная профилактика ИИ, — одна из актуальных проблем современной неврологии. У пациентов, перенесших ИИ и ТИА, риск инсульта повышается почти в 10 раз, при этом он максимален в ранние сроки с момента заболевания, поэтому вторичная профилактика должна начинаться как можно раньше после развития ИИ или ТИА и в большинстве случаев проводится

в течение всей оставшейся жизни [1–5]. Вторичная профилактика ИИ включает не лекарственные методы (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, рациональное питание, адекватные физические нагрузки), лекарственные средства (антиагрегантные средства, антигипертензивные средства, статины), у части пациентов — хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия или стентирование). Антиагрегантная терапия определяется патогенетическим механизмом развития ИИ или ТИА. Если ИИ или ТИА вызваны атеротромбозом, поражением мелких артерий (лакунарный ИИ), редкой причиной или их патогенез не-

ясен, что составляет около 80% всех ИИ или ТИА, рекомендуются антитромбоцитарные средства, в случаях кардиоэмболического ИИ — антикоагулянты (варфарин или новые пероральные антикоагулянты), а при невозможности или отказе от их применения — антитромбоцитарные средства, среди которых наиболее эффективна комбинация клопидогрела и АСК, например коплавикс [1—5].

АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ СРЕДСТВА В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА

Антитромбоцитарные (антиагрегантные) средства используются как во вторичной профилактике ИИ, так и в его первичной профилактике при многих заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, атеросклеротическое поражение периферических артерий (синдром перемежающейся хромоты) и др. В настоящее время признана тромбогенная теория осложнений атеросклероза, согласно которой в развитии ИИ и ТИА большое значение имеет повышенная агрегационная способность тромбоцитов. Тромбоциты, фиксируясь на атеросклеротической бляшке или измененном эндотелии сосудов, высвобождают многие вещества (тромбоцитарный фактор роста и др.), способствуя развитию тромбоза, что и обосновывает применение антитромбоцитарных средств для профилактики различных клинических проявлений атеросклероза. Антитромбоцитарные средства снижают агрегационные способности тромбоцитов, предупреждая тем самым развитие ИИ, инфаркта миокарда (ИМ) и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Метаанализ исследований, посвященных оценке эффективности антитромбоцитарных средств у больных, перенесших ИИ или ТИА, показал, что длительный (в течение 3-х лет) прием антитромбоцитарных средств досто-

верно снижает риск развития повторного инсульта, ИМ и острой сосудистой смерти [6].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) — наиболее известное и широко применяемое антитромбоцитарное средство. АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез циклических эндоперексидов (PGH₂ и PGD₂) — предшественников тромбоксана A₂, мощного вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов. Эффективность АСК как средства вторичной профилактики ИИ отмечена почти 40 лет назад [7]. Среди всех антитромбоцитарных средств АСК наиболее изучена как средство вторичной профилактики ИИ в острейшем периоде заболевания. Два больших исследования, проведенные почти 20 лет назад, показали, что назначение АСК в дозе 150—325 мг в первые 48 ч заболевания достоверно снижает частоту повторного ИИ, смертельного исхода [8, 9].

Вне острейшего периода ИИ АСК для вторичной профилактики ИИ рекомендуется в дозе 75—150 мг/сут [1—5]. Прием более высоких доз АСК повышает риск желудочно-кишечных осложнений, кровотечений, но не снижает риск развития инсульта, ИМ и острой сосудистой смерти. Использование малых доз (меньше 75 мг) АСК сравнительно мало изучено, поэтому не рекомендуется для вторичной профилактики ИИ европейскими экспертами [3, 4].

Метаанализ нескольких рандомизированных исследований показал, что регулярный прием АСК снижает риск развития инсульта, ИМ или сосудистой смерти в среднем на 13%, риск развития нефатального инсульта — на 28% и фатального инсульта — на 16% [6]. В среднем лечение АСК 1 000 пациентов в течение 2,5 года позволяет предотвратить 36 повторных ишемических событий [6], в дозе не более 325 мг/сут оно сопровождается относительно невысоким риском (0,4% в год) желудочно-кишечных кровотечений, что, однако, в 2,5 раза

выше, чем у людей, которые не принимают АСК [10].

Дипиридамол подавляет фосфодиэстеразу и усиливает снижение агрегации тромбоцитов, связанное с действием простациклина. В настоящее время для профилактики повторного ИИ рекомендуется только дипиридамол замедленного высвобождения (ДЗВ) в комбинации с АСК [1–5].

В первом исследовании (ESPS-I), проведенном почти 30 лет назад и включившем 2 500 пациентов, отмечено, что прием 325 мг АСК и 75 мг ДЗВ 3 р/сут в течение 2-х лет достоверно снижает риск развития повторного ИИ или смертельного исхода (16%) в сравнении с приемом плацебо (25%) [11].

Во втором, более крупном исследовании (ESPS-2), которое включило 6 602 больных, перенесших ИИ или ТИА, показано, что в сравнении с плацебо риск инсульта уменьшается на 18% при приеме АСК, на 16% — при использовании ДЗВ и на 37% — при приеме комбинации АСК и ДЗВ [12]. Комбинация ДЗВ и АСК снижала риск развития повторного инсульта на 23% больше, чем прием одной АСК. Результаты этого исследования привели к тому, что комбинация 200 мг ДЗВ и 25 мг АСК 2 р/сут (агренокс) стала широко использоваться для профилактики повторного ИИ.

Преимущество комбинации ДЗВ и АСК перед приемом одной АСК во вторичной профилактике ИИ было показано и в более поздних исследованиях [13, 14].

Тиклопидин — производное тиенопиридина, которое избирательно и необратимо связывается с P_2Y_{12} рецепторами тромбоцитов и подавляет их агрегацию, вызванную аденозиндифосфатом и другими индукторами их склеивания, оказывая тем самым сильное антиагрегационное действие.

Тиклопидин применяется по 250 мг 2 раза. В нескольких исследованиях было отмечено пре-

имущество тиклопидина перед АСК во вторичной профилактике ИИ [15, 16]. Однако при приеме тиклопидина нередко развивается диарея (около 12%) и, возможно, нейтропения (2% больных). В настоящее время тиклопидин применяется редко в клинической практике в связи с возможностью использования клопидогрела.

Клопидогрел (Плавикс) — производное тиенопиридина, химически сходное с тиклопидином, но имеющее меньше побочных эффектов, поэтому в настоящее время только клопидогрел рекомендуется для вторичной профилактики ИИ европейскими экспертами [3].

В исследовании CAPRIE показано, что прием 75 мг клопидогрела более значительно, чем прием 325 мг АСК, снижает частоту инсульта, ИМ или острой сосудистой смерти [17]. Наблюдение почти 20 000 больных, перенесших ИИ, ИМ или имеющих заболевание периферических артерий, показало, что у больных, получавших 75 мг/сут клопидогрела, инсульт, ИМ или острая сосудистая смерть возникают достоверно реже (5,32% в год), чем у больных, получавших 325 мг АСК (5,83%, $p = 0,043$). При лечении 1 000 пациентов в течение 3-х лет прием АСК предупреждает 19 новых событий, а клопидогрел — 24 новых события (снижение на 26%). Если использовать клопидогрел вместо АСК у 1 000 больных в течение 2-х лет, то удастся дополнительно предотвратить 10 новых ишемических событий. Прием клопидогрела в сравнении с АСК несколько реже вызывает осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (15% против 17,6%, $p \leq 0,05$) и желудочно-кишечные кровотечения (1,99% против 2,66%, $p \leq 0,05$) [17].

Преимущество клопидогрела перед АСК наиболее значимо у больных с сахарным диабетом, клиническими проявлениями атеросклероза в разных сосудистых бассейнах, у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий суммарный риск снижался на 23,8% [18].

Сравнение эффективности комбинации 200 мг ДЗВ и 25 мг АСК 2 р/сут и 75 мг клопидогрела

в отношении профилактики повторного инсульта (первичная конечная цель), всех сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них (вторичная конечная цель) проведено у 20 232 больных, перенесших ТИА или ИИ, в исследовании PROFESS [19]. В течение в среднем 2,5 года повторный ИИ развился у 916 больных (9,0%), принимавших комбинацию ДЗВ и АСК, и у 889 больных, принимавших клопидогрел (8,8%), что свидетельствовало об отсутствии достоверных различий ($p > 0,05$). Инсульт, ИМ или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний развились в 13,1% случаев в каждой группе больных. Все большие геморрагические осложнения, включая внутричерепное кровоизлияние, встречались чаще в группе лечения комбинацией ДЗВ и АСК (4,1%), чем в группе лечения клопидогрелом (3,6%). Побочные эффекты, приводящие к прекращению лечения, чаще отмечались в группе лечения комбинацией ДЗВ и АСК (16,4%), чем в группе лечения клопидогрелом (10,6%, $p \leq 0,05$). Результаты исследования PROFESS указывают на одинаковую эффективность комбинации ДЗВ и АСК и клопидогрела в отношении вторичной профилактики ИИ и других сердечно-сосудистых заболеваний, при этом отмечаются лучшая переносимость клопидогрела и меньшая частота кровоизлияний при его использовании.

Комбинация клопидогрела с АСК у больных, имеющих высокий риск развития ИИ и других сердечно-сосудистых заболеваний, изучалась в 2-х больших исследованиях: MATCH [20] и CHARISMA [21, 22]. Результаты этих исследований показали, что комбинация клопидогрела и АСК в сравнении с приемом одной АСК [21, 22] или клопидогрела [20] не имеет существенных преимуществ в отношении снижения риска основных сосудистых со-

бытий и сопровождается существенным увеличением геморрагических осложнений. При этом следует отметить, что добавление клопидогрела к АСК у больных, перенесших ИИ или ТИА, достоверно снижало частоту повторного инсульта [22].

Позднее проведены 2 исследования комбинации клопидогрела с АСК у пациентов, перенесших малый ИИ или ТИА [23, 24].

В исследовании FASTER сравнивалась эффективность одной АСК (81 мг/сут) с комбинацией АСК в той же дозе и клопидогрела, назначаемого в первые сутки в дозе 300 мг/сут, а затем по 75 мг/сут у пациентов, перенесших ТИА или малый ИИ [23]. Исследование было прекращено ранее запланированного срока в связи с проблемой набора пациентов в группы, однако отмечена тенденция к существенному снижению частоты основных ишемических событий в группе комбинированного лечения, при этом частота геморрагических осложнений возросла в легкой степени (в среднем на 1%).

В исследовании CHANCE, проведенное в Китае, включались пациенты в возрасте 40 лет и старше, перенесшие ТИА или малый ИИ [24]. Пациенты в первые 24 ч заболевания получали АСК в дозе 75—300 мг и клопидогрел в дозе 300 мг или плацебо. С 2 по 90 сут пациенты получали АСК в дозе 75 мг в комбинации с клопидогрелом в дозе 75 мг или плацебо. В группе пациентов, принимающих комбинированную терапию (клопидогрел и АСК), частота ИИ и геморрагического инсульта составила 8,6%, что было достоверно ниже, чем в группе терапии АСК — 11,7% (снижение частоты относительного риска — 0,86).

В нашей стране комбинация клопидогрела и АСК реализована в препарате Коплавикс, содержащем 75 мг клопидогрела и 100 мг АСК [31].

Тикагрелор — прямой ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов — в качестве анти-

тромбоцитарного средства широко применяется при остром коронарном синдроме (ОКС). Тикагрелор как средство вторичной профилактики ИИ изучался в большом исследовании SOCRATES, результаты которого были опубликованы недавно [25]. Методом рандомизации пациенты (13 199), перенесшие ТИА или ИИ, с первых суток заболевания стали принимать 90 мг тикагрелора 2 р/сут или АСК в 1-й день по 300 мг/сут, затем по 100 мг/сут. Результаты исследования показали, что у пациентов, перенесших ИИ или ТИА, тикагрелор не превосходит АСК по снижению риска комбинированной конечной точки (инсульта, ИМ и смерти) в течение 90 дней. Терапия тикагрелором была отменена у 17,5% пациентов, терапия АСК — у 14,7% пациентов. Наиболее частыми причинами, приводящими к отмене тикагрелора и АСК, были одышка (1,4 и 0,3% соответственно) и кровотечения (1,3 и 0,6% соответственно).

На основании результатов исследования авторы не рекомендуют тикагрелор во вторичной профилактике ИИ.

Цилостазол, антитромбоцитарное средство, которое избирательно ингибирует фосфодиэстеразу 3 типа, широко применяется у пациентов с синдромом перемежающейся хромоты (периферической артериальной недостаточности), а в странах Азии — и для вторичной профилактики ИИ. Метаанализ нескольких исследований показал преимущество цилостазола перед АСК и клопидогрелом по снижению частоты основных сосудистых событий, а также его преимущество перед АСК и комбинацией ДЗВ и АСК по уменьшению частоты кровотечений [26]. Однако нет исследований, показавших эффективность и безопасность цилостазола у пациентов европеоидной расы, поэтому он не рекомендуется для вторичной профилактики ИИ в нашей стране, странах Европы и США.

ВЫБОР АНТИТРОМБОЦИТАРНОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОВТОРНОГО ИИ

Согласно Европейским рекомендациям, для вторичной профилактики ИИ можно использовать 3 антитромбоцитарных средства: АСК по 75–150 мг/сут, клопидогрел по 75 мг/сут, комбинацию ДЗВ 200 мг и АСК 25 мг 2 р/сут [3]. Выбор одного из них определяется индивидуально с учетом сочетанных заболеваний, стоимости, переносимости лекарства. АСК — самое дешевое антитромбоцитарное средство. Однако преимущество, пусть даже небольшое, клопидогрела и комбинации ДЗВ с АСК перед АСК расценивается как основание для использования клопидогрела или комбинации ДЗВ с АСК в качестве препаратов первого выбора. Назначение клопидогрела или комбинации ДЗВ с АСК вместо АСК целесообразно во всех случаях вторичной профилактики ИИ при возможности длительного лечения (не менее 3-х лет) этими лекарственными средствами. Применение клопидогрела или комбинации ДЗВ с АСК показано, когда у больного повторные ишемические события (ТИА, ИИ) развиваются на фоне приема АСК, что указывает на необходимость усиления антитромбоцитарной терапии.

Американской ассоциацией кардиологов и специалистов по инсульту предложены новые рекомендации по вторичной антитромботической профилактике некардиоэмболического ИИ (*табл. 1*) [5].

В целом Американская ассоциация кардиологов и специалистов по инсульту в настоящее время рассматривает в качестве одной из наиболее перспективных схем вторичной профилактики ИИ у пациентов, перенесших ТИА или малый ИИ, комбинацию клопидогрела и АСК в первые сутки заболевания. В настоящее время проводится исследование POINT, которое на-

**ТАБЛИЦА. Рекомендации по антитромботической профилактике
некардиоэмболического ишемического инсульта [5]**

Рекомендации	Класс рекомендации, уровень достоверности
Для профилактики некардиоэмболического инсульта антитромбоцитарные средства предпочтительнее антикоагулянтов	I A
После развития ИИ или ТИА для профилактики повторного инсульта в качестве начальной терапии рекомендуется АСК в дозе 50—325 мг/сут или комбинация 25 мг АСК и 200 мг ДЗВ 2 р/сут	I A I B
Вместо АСК и комбинации 25 мг АСК и 200 мг ДЗВ можно использовать клопидогрел	IIa B
Выбор антитромбоцитарного средства у пациента должен быть сделан с учетом индивидуальных факторов риска, переносимости, стоимости лекарственного средства	I C
Комбинация АСК и клопидогрела может быть использована у пациентов, перенесших ТИА или малый ИИ, в первые 24 ч с момента заболевания	IIb B (новая рекомендация)
Комбинацию АСК и клопидогрела не следует использовать длительно (до 2—3 лет) у пациентов, перенесших ТИА или малый ИИ, в связи с высоким риском геморрагических осложнений	III A
Если пациент переносит повторный ИИ на фоне приема АСК, не рекомендуется увеличение ее дозы, но возможен перевод на другое антитромбоцитарное средство или их комбинацию	IIb C

правлено на выяснение эффективности комбинации клопидогрела и АСК во вторичной профилактике ИИ [27]. Следует учитывать индивидуальные особенности пациента. Если пациент не переносит АСК, то препарат выбора — клопидогрел [17]. Комбинация клопидогрела и АСК рекомендуется также в тех случаях ТИА или ИИ, когда пациент перенес ранее ОКС или стентирование коронарных артерий.

В настоящее время нет рекомендаций по подбору антитромбоцитарного средства на основе изучения агрегации тромбоцитов. Однако имеются отдельные исследования, которые показывают, что оценка агрегации тромбоцитов позволяет выбрать оптимальное средство для вторичной профилактики ИИ и на этой основе снизить риск повторного ИИ [28].

Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

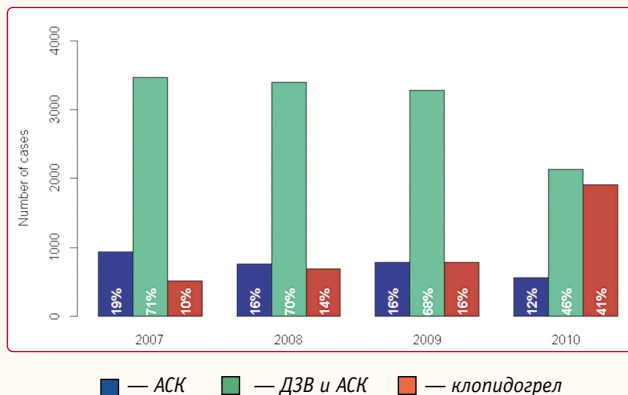
Национальный Датский регистр включил пациентов, которые перенесли ИИ или ТИА в 2007—2010 гг. и получали АСК, клопидогрел или комбинацию ДЗВ и АСК [29].

По данным регистра, постепенно (с 2007 по 2010 г.) увеличивается число пациентов, принимающих клопидогрел (*рис. 1*).

Сравнение эффективности приема различных антитромбоцитарных средств показано на *рисунке 2*. Отмечается, что применение клопидогрела в сравнении с АСК снижает частоту повторного инсульта и риск кровотечения.

Авторы, опубликовавшие результаты Датского регистра, отмечают, что клопидогрел и

РИСУНОК 1. Назначение различных антитромбоцитарных средств в период 2007—2010 гг. в Дании с целью вторичной профилактики ИИ



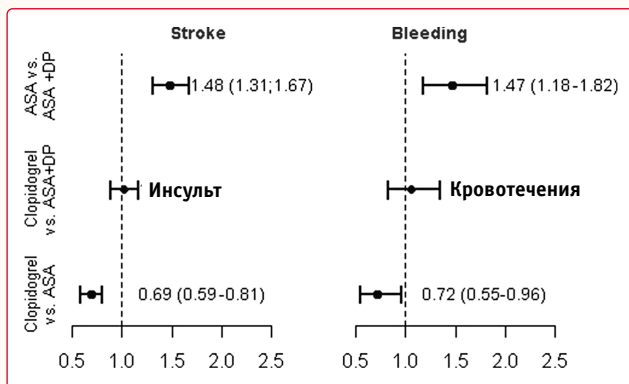
комбинация ДЗВ и АСК представляют собой наиболее оптимальные антитромбоцитарные средства для вторичной профилактики ИИ.

В реальной практике в нашей стране вторичная профилактика ИИ, к сожалению, не получила необходимого распространения [1, 30]. Только небольшая часть пациентов, перенесших ИИ или ТИА, лечатся согласно международным рекомендациям, постоянно принимают антитромботические средства, статины, антигипертензивные средства и при показаниях проходят своевременное хирургическое лечение. Значительная часть пациентов курсами (или регулярно) принимают преимущественно препараты, улучшающие мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном

мозге, но при этом не используют в полной мере эффективные средства предупреждения повторного ИИ.

Многие пациенты, перенесшие ИИ или ТИА, не проводят профилактику повторного инсульта из-за низкой медицинской культуры, недостаточной информированности об эффективных средствах лечения. Нередко пациенты, перенесшие ТИА или инсульт, не обращаются за консультацией в поликлинику после выписки из больницы, в течение непродолжительного времени они принимают ре-

РИСУНОК 2. Снижение частоты развития инсульта и кровотечений при приеме клопидогрела (clopidogrel) в сравнении с приемом АСК (ASA) с целью вторичной профилактики ИИ по данным Датского регистра



должительного времени они принимают рекомендованные в больнице препараты, затем прекращают лечение, считая, что «полностью вылечились от перенесенного заболевания».

Собственный опыт ведения пациентов, перенесших инсульт, был подробно изложен ра-

нее [30]. Он показывает, что внедрение в клиническую практику международных рекомендаций приводит к снижению риска развития повторного ИИ. Имеются сложности в выписке бесплатных для пациентов дорогостоящих лекарственных средств. Например, клопидогрел (Плавикс) вместо АСК в наблюдаемой нами группе пациентов принимали менее 5% пациентов [30].

Таким образом, в настоящее время доказана эффективность АСК, ДЗВ в комбинации с АСК, клопидогрела в качестве антитромбоцитарных средств для вторичной профилактики ИИ. Комбинация ДЗВ и АСК, а также клопидогрел имеют небольшое преимущество перед АСК в отношении снижения риска повторных ишемических событий. Клопидогрел лучше пере-

носится и имеет более низкую вероятность развития кровотечений, чем комбинация ДЗВ и АСК. Применение комбинации клопидогрела и АСК у больных, перенесших ТИА или малый ИИ, возможно в первые 90 дней с начала заболевания [3, 5]. Необходимы дальнейшие исследования применения у пациентов европеоидной расы цилостазола, который широко используется для вторичной профилактики ИИ в некоторых странах Азии. Тикагрелор не рекомендуется для вторичной профилактики ИИ. В целом использование в клинической практике оптимальной антитромбоцитарной терапии для вторичной профилактики ИИ позволяет снизить заболеваемость инсультом и смертность от него.



ИСТОЧНИКИ

1. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012. 288 с.
2. Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006, 37: 577-617.
3. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 457-507.
4. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42: 227-276.
5. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, published online May 1, DOI: 10.1161/STR.0000000000000024
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324: 71-86.
7. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med*, 1978, 299: 53-59.
8. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997, 349: 1641-1649.
9. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997, 349: 1569-1581.
10. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of lowdose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 2197-2202.
11. The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study: principal endpoints. *Lancet*, 1987, 2: 1351-1354.
12. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study, 2: dipyridamole and acetylsalicylic

- acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*, 1996, 143: 1-13.
13. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1665-1673.
14. Dengler R, Diener HC, Schwartz A et al. EARLY Investigators. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 159-166.
15. Gent M, Blakely JA, Easton JD et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*, 1989, 1: 1215-1220.
16. Haas WK, Easton JD, Adams HP et al. A randomised trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 329: 501-507.
17. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348: 1329-1339.
18. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT et al. For the Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke*, 2004, 35: 528-532.
19. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1238-1251.
20. Diener H, Bogousslavsky J, Brass L et al. Acetylsalicylic acid on a background of clopidogrel in high-risk patients randomised after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack: the MATCH trial results. *Lancet*, 2004, 364: 331-334.
21. Bhatt D, Fox K, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1706-1717.
22. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 1982-1988.
23. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ et al. FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 961-969.
24. Wang Y, Zhao X, Liu L. et al. CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2013, 369: 11-19.
25. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*, 2016, 375: 35-43.
26. Niu P-P, Guo Z-N, Jin H et al. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network metaanalysis. *BMJ Open*, 2016, 6: e009013. doi:10.1136.
27. Clinical Trials.gov, unique identifier: NCT00991029.
28. Uesugi T, Baba Y, Kohara S et al. Clinical Utility of Platelet Function Testing Following Non-Cardioembolic Stroke. *Tokai J Exp Clin Med*, 2015, 40: 178-184.
29. Christiansen CB, Pallisgaard J, Gerds TA et al. Comparison of antiplatelet regimens in secondary stroke prevention: a nationwide cohort study. *BMC Neurology*, 2015, 15: 225. DOI 10.1186/s12883-015-0480-4.
30. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. *Неврологический журнал*, 2011, 1: 17-21.
31. Коплавикс. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Коплавикс. Регистрационный номер ЛП-000163. Дата регистрации 15.12.2014. Дата последних изменений 26.02.2016.